



D2

METHOD FOR APPLYING BIOLOGICALLY ACTIVE LAYER

Publication number: JP5103829

Publication date: 1993-04-27

Inventor: KOKUBO TADASHI; SOGA NAOHIRO; NAKANISHI KAZUKI

Applicant: JAPAN RES DEV CORP

Abstract of JP5103829

PURPOSE: To form a dense and uniform apatite layer to the surface of a base material of any shape and material quality in a strongly bonded state. **CONSTITUTION:** A base material composed of a metal or ceramics having a plate like, rod like, fibrous or granular shape is coated with a liquid silica sol or gel and, after drying, the coated base material is heat-treated to bond the silica sol or gel to the base material. Thereafter, this base material is immersed in an aqueous solution (false body fluid) of 10-60C containing a calcium ion and a phosphate ion in an amount becoming supersaturated with respect to apatite to apply a biologically active apatite layer to the surface of the base material. This material is suitable as a biocompatible composite material such as an artificial bone, a living body implant treatment material or a living body implant medical appliance or device.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-103829

(43)公開日 平成5年(1993)4月27日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	J	7038-4C		
C 0 1 B 25/32	R	7305-4G		
33/12	Z	6971-4G		
C 0 4 B 41/89	Z	6971-4G		

審査請求 未請求 請求項の数1(全3頁)

(21)出願番号 特願平3-293649	(71)出願人 390014535 新技術事業団 東京都千代田区永田町2丁目5番2号
(22)出願日 平成3年(1991)10月14日	(72)発明者 小久保 正 京都府長岡京市梅ヶ岡2丁目50番地 (72)発明者 曾我直弘 兵庫県神戸市灘区篠原町4-3-23 (72)発明者 中西和樹 京都府京都市上京区相国寺西門前647-7 メゾンやよい101号 (74)代理人 弁理士 中村 尚

(54)【発明の名称】 生体活性層のコーティング方法

(57)【要約】

【目的】 繊密で均一なアバタイト層を如何なる形状、材質の基材の表面上にも強固に結合させて形成する。

【構成】 板状、棒状、繊維状、粒状など各種の形状の金属、セラミックスなどの基材に液状のシリカヒドロゾル又はゲルをコーティングし、乾燥後、加熱処理してシリカゲルを基材に結合させ、その後、アバタイトに対して過飽和となる量のカルシウムとリン酸イオンを含む10~60°Cの水溶液(疑似体液)に浸漬することにより、基材表面に生体活性なアバタイト層をコーティングすることを特徴としている。人工骨、生体埋込治療材料、生体埋込医療機器、器具などの生体親和性複合材料として適している。

【特許請求の範囲】

【請求項】 板状、棒状、繊維状、粒状など各種の形状の金属、セラミックスなどの基材に液状のシリカヒドロゾル又はゲルをコーティングし、乾燥後、加熱処理してシリカゲルを基材に結合させ、その後、アバタイトに対して過飽和となる量のカルシウムとリン酸イオンを含む10～60°Cの水溶液に浸漬することにより、基材表面に生体活性なアバタイト層をコーティングすることを特徴とする生体活性層のコーティング方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は人工骨、生体埋込治療材料、生体埋込医療機器、器具などに利用されるアバタイト層被覆材料に関し、より詳細には、金属、セラミックスなどの基材にアバタイト層をコーティングする方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 近年、ベースメーカー、人口関節、血流センサ、各種カテーテルなど、生体組み込み形の機器、器具が実用化されるにつれ、生体親和性が問題となっている。そのため、それら機器、器具の基材表面にアバタイト皮膜を形成する試みがなされている。

【0003】 従来、このような基材表面にアバタイト層をコーティングする方法としては、主にプラズマ溶射法が用いられており、またアバタイトペーストを塗布し焼成する方法なども用いられていた。しかし、このような方法は、1000°C程度に温度を上げる必要があり、基材の変質などの問題から、適応できない場合があった。また、複雑な形状のものに均一なアバタイト層を形成させることができること、緻密なアバタイト層を得ることができること、生体内のアバタイトと組成や構造の異なるアバタイトの層しか得ることができないこと、大型で高価な装置を必要とすること、等々の問題点もあった。

【0004】 本発明は、上記従来技術の問題点を解決し、緻密で均一なアバタイト層を如何なる形状、材質の基材表面上にも強固に結合させて形成することができるアバタイト層コーティング方法を提供することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、かねてより、生体活性なガラス及び結晶化ガラスと骨の結合機構について詳細な研究を重ね、次のことを明らかにしてきた。

【0006】 すなわち、(1) それらガラス及び結晶化ガラスが骨と結合するのは、生体内でその表面に骨の無機質によく似たアバタイトの薄層を形成するためである。(2) このアバタイト層は生体の外でも人の体液に近いイオン濃度を有する水溶液中でも形成される。

(3) その原因は、ガラス及び結晶化ガラスが先ず体内

でその表面に水和ケイ酸イオンを作り、それが体液中のカルシウムとリン酸イオンと反応してアバタイトの核を作り、その核が体液中の過飽和なカルシウムとリン酸イオンを取り込んで成長するためである。

【0007】 これらの結果に基づくならば、シリカのヒドロゲルを人の体液に近いイオン濃度を有する擬似体液中に浸漬すれば、その表面に骨の無機質に似たアバタイトの層が形成されると考えられる。このことが事実であることは実験により確かめられた。

【0008】 そこで、本発明者らは、この現象を、種々の金属やセラミックスなどの基材表面に骨に似たアバタイトの緻密な層を均一に形成させる方法として利用する方策について鋭意研究を重ねた結果、ここに本発明を完成したものである。

【0009】 すなわち、本発明は、板状、棒状、繊維状、粒状など各種の形状の金属、セラミックスなどの基材に液状のシリカヒドロゾル又はゲルをコーティングし、乾燥後、加熱処理してシリカゲルを基材に結合させ、その後、アバタイトに対して過飽和となる量のカルシウムとリン酸イオンを含む10～60°Cの水溶液に浸漬することにより、基材表面に生体活性なアバタイト層をコーティングすることを特徴とする生体活性層のコーティング方法を要旨とするものである。

【0010】 この方法によれば、各種材料の複雑な形状のものにも微粒子にも、極めて容易に骨の無機質に似たアバタイトの緻密で均一な層をコーティングすることができる。アバタイト層の厚さは水溶液中の浸漬時間が長くなるにつれて大きくなり、またその大きくなる速度は湿度が高くなるにつれて大きくなるので、任意の厚さのアバタイト層を形成させることができる。このようなアバタイト層で被覆された材料は、骨と結合するだけでなく、材料同志でも結合し、また骨以外の生体組織とも良い親和性を示すので、人工骨、生体埋込治療材料、生体埋込医療機器、器具の材料として利用価値が高い。

【0011】 次に本発明を更に詳細に説明する。

【0012】

【作用】

【0013】 本発明は、基材にシリカゲル層をコーティングする工程と、シリカゲルを基材に焼き付ける工程と、シリカゲル層を焼き付けた基材をアバタイトに対して過飽和なカルシウムとリン酸イオンを含む水溶液に浸漬する工程からなっている。

【0014】 シリカゲル層をコーティングする方法としては、次の①～④のような方法があり、均一なゲル層が得られる方法であれば、どの方法でも良い。

【0015】 ①水ガラス($\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)に塩酸、硝酸、硫酸などの水溶液を攪拌下で混合し、適当な粘度を示すようになった時点で基材を浸漬し、引き上げ、更に水に浸漬して Na^+ イオンを溶出する。

【0016】 ②ケイ素のアルコキシドであるテトラメト

キシシラン、テトラエトキシシラン、テトラブロキシシラン、テトライソブロボキシシラン或いはテトラブトキシシランのアルコール溶液に、触媒として塩酸、硝酸、硫酸、酢酸或いはアンモニアを含む水を混合し、ケイ素のアルコキシドの加水分解、重合反応を進行させ、適当な粘度を示すようになった段階で基材を浸漬し、引き上げる。

【0017】③ボリスチレンスルホン酸ナトリウムを1規定硝酸水溶液に溶解し、この溶液にテトラメトキシシランを滴下して加水分解反応を行わせ、適当な粘度を示すようになった段階で基材を浸漬し、引き上げ、1規定硝酸溶液に浸漬して有機高分子を洗い出す。

【0018】④ポリエチレンオキシドを1規定硝酸水溶液に溶解し、この溶液にテトラエトキシシランを加えて加水分解反応を行わせ、適当な粘度になった段階で基材を浸漬し、引き上げ、その後、蒸留水とエタノールで数回洗浄して有機高分子を洗い出す。

【0019】シリカゲル層を基材に焼き付ける熱処理は、シリカゲルが基材に焼き付く程度に高く、しかし、基材の成分がシリカゲル中に拡散してアバタイト形成を妨害しない程度に低い温度域で行う必要がある。例えば、基材の材質にもよるが、300°C~900°Cである。

【0020】シリカゲル層を焼き付けた基材を浸漬する水溶液(疑似体液)は、アバタイトの溶解度に相当する 5.5×10^{-11} 以上のイオン活動度積を有するカルシウムとリン酸イオンを含み、しかも、アバタイトの自発的核形成を生じない水溶液であれば良い。例えば、人の体液に近いイオン濃度を有する下記(i)或いはその1.5倍のイオン濃度を有する(ii)の水溶液が適当である。

【0021】(i) $\text{Na}^+ 142.0$ 、 $\text{K}^+ 5.0$ 、 $\text{Ca}^{2+} 2.5$ 、 $\text{Mg}^{2+} 1.5$ 、 $\text{Cl}^- 148.8$ 、 $\text{HCO}_3^- 4.2$ 、 $\text{HPO}_4^{2-} 1.0$ 、 $\text{SO}_4^{2-} 0.5 \text{ mM}$ で、トリス緩衝剤でpHを7.4にしたもの。

(ii) $\text{Na}^+ 213.0$ 、 $\text{K}^+ 7.5$ 、 $\text{Ca}^{2+} 3.8$ 、 $\text{Mg}^{2+} 2.3$ 、 $\text{Cl}^- 223.3$ 、 $\text{HCO}_3^- 6.3$ 、 $\text{HPO}_4^{2-} 1.5$ 、 $\text{SO}_4^{2-} 0.75 \text{ mM}$ で、トリス緩衝剤でpHを7.4にしたもの。

【0022】液の温度は10~60°Cであれば良い。10°C未満ではアバタイト層の成長速度が極めて小さく、また60°Cを超えると、アバタイト以外の相が析出するので好ましくない。アバタイト層の厚さは浸漬時間が長くなるにつれて大きくなる。

【0023】基材としては、金属、セラミックスなど如何なる材質も可能である。また、その形状も板状、棒状、繊維状、粒状など複雑な形状を始めとする如何なる形状のものも可能である。

【0024】例えば、チタン金属や焼結アルミナ、アル

ミナ単結晶、焼結ジルコニアなど高い機械的強度を示し、しかも生体内で化学的に安定な材料上にアバタイト層をコーティングしたものは、大きな荷重をも荷なえ、しかも骨にしっかりと固定される人工骨として有用である。セラミックスファイバーなどの表面にアバタイト層を形成することもできる。

【0025】また、マグネタイト粒子にアバタイト層をコーティングしたものは、生体活性とフェリ磁性を併せ示すので、例えば、肝臓癌に連なっている肝臓動脈から注入された時、肝臓癌の所で互いに結合して固まり、交流磁場の下に置かれるとヒステリシス損によって発熱して癌を局部的に加熱して治療する作用を示す。

【0026】心臓のベースメーカーのケースやそのリード線のアバタイト層をコーティングしたものは、長期に亘って生体組織と良い親和性を示す。

【0027】次に本発明の一実施例を示す。本発明はこの実施例のみに限定されることは云うまでもない。

【0028】

【実施例1】基材として板状のチタン金属を用い、その表面に、上記の方法によってシリカゲル層を $0.1 \mu\text{m}$ の厚さにコーティングした。次いで、600°Cの温度で加熱処理した後、上記(i)のカルシウム及びリン酸イオンを含む水溶液(温度36.5°C)に浸漬した。基材表面には緻密なアバタイト層(厚さ10μm)が生成された。

【0029】

【実施例2】基材としてマグネタイト粒子(平均粒径30μm)を用い、その表面に、上記①の方法によってシリカゲル層を $0.1 \mu\text{m}$ の厚さにコーティングした。次いで、500°Cの温度で加熱処理した後、上記(ii)のカルシウム及びリン酸イオンを含む水溶液(温度60°C)に浸漬した。基材表面には緻密なアバタイト層(厚さ10μm)が生成された。

【0030】

【実施例3】基材として焼結アルミナを用い、その表面に、上記③の方法によってシリカゲル層を $0.1 \mu\text{m}$ の厚さにコーティングした。次いで、900°Cの温度で加熱処理した後、上記(i)のカルシウム及びリン酸イオンを含む水溶液(温度50°C)に浸漬した。基材表面には緻密なアバタイト層(厚さ10μm)が生成された。

【0031】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明によれば、緻密で均一なアバタイト層を、複雑な形状を始めとする如何なる形状、或いは金属、セラミックスなどの基材をも生体活性にすることができます。特にベースメーカー、人工関節、血流センサ、各種カテーテルなど、生体組み込み形の機器、器具などの生体適合性複合材料として有用である。